

Neonatala kramper och epileptiska anfall hos nyfödda

Förslag till nationellt vårdprogram



LENA HELLSTRÖM-WESTAS, docent, överläkare, neonatalavdelningen, barn- och ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset i Lund

MATS BLENNOW, docent, överläkare, neonatalverksamheten, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

PER ÅMARK, med dr, överläkare,

neuropediatrik, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

INGMAR ROSÉN, professor, överläkare, avdelningen för klinisk neurofysiologi, Universitetssjukhuset i Lund; samtliga neonatalsektionens arbetsgrupp för neonatala kramper

Flera arbetsgrupper inom Barnläkarförbundet neonatalsektion arbetar sedan ett par år med att utarbeta förslag till riktlinjer och vårdprogram för en del neonatala sjukdomstillstånd, bland annat neonatala kramper och anfall, infektioner, hypoglykemi och hyperbilirubinemi.

Inom neonatologin är bristande vetenskapligt underlag för en del terapirekommendationer tyvärr »vardagsmat». Vidare saknas ofta dokumentation för användning i nyföddhetsperioden av de läkemedel som rekommenderas. Följande förslag bygger på svensk och internationell terapitradition, som utvecklats för utredning och behandling av neonatala kramper och anfall. Även inom Sverige varierar terapitraditionen, och därför har förslaget hållits ganska öppet. Då det vetenskapliga underlaget saknas för att göra bestämda rekommendationer är det sannolikt bättre att använda preparat man är förtrogen med. Att behandla neonatala anfall utan EEG och EEG-övervakning i någon form kan dock inte längre anses acceptabelt.

Förslaget bygger på en öppen workshop som arrangerades på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, augusti 2002, som ett samarbete mellan Svenska epilepsisällskapet och neonatalsektionen. Förslaget har därefter diskuterats inom neonatalsektionen på det årliga perinatalmötet i oktober. Efter detta har bland annat en Cochraneöversikt publicerats, varför förslaget har uppdaterats efter denna, dock utan att ändra de rekommendationer som diskuterats inom neonatalsektionen.

Diagnostik av neonatala kramper och anfall med EEG

Kramp är en motorisk manifestation som kan ha epileptisk bakgrund, det vill säga vara utlöst av epileptisk anfallsaktivitet som kan avläsas med elektroencefalografi (EEG). Epileptisk anfallsaktivitet i EEG karakteriseras av rytmisk aktivitet som byggs upp i frekvens och amplitud och sedan klingar av. Utseendet på denna aktivitet kan variera från repetitiv, högvoltig »spike-sharp wave«-aktivitet till mer subtil, lågvoltig och långsam aktivitet (Figur 1 och 2). Durationen av den epileptiska aktiviteten bör vara 5–10 sekunder för att benämnas anfallsaktivitet, dock finns ingen bestämd tidsgräns och kravet på duration kan därför variera mellan olika studier. Epileptisk anfallsaktivitet hos nyfödda barn ger ibland kliniska manifestationer såsom ryckningar, spänningar, »cyklade» fenomen, tuggningar och apnéer, men är ganska ofta subklinisk. Interiktal epileptiform aktivitet utgörs av »spike-sharp wave«-komplex som registreras i EEG men som inte har den för anfall karakteristiska uppbyggnaden och avklingandet. Förekomst av epileptiform aktivitet i EEG hos ny-

födda visar att hjärnan har en ökad »retbarhet«. Anfall hos nyfödda barn är relativt vanliga, incidensen varierar mellan olika studiepopulationer men ligger ofta runt 1,5 per 1 000 levande födda och är högre hos prematurfödda barn [1, 2]. Skillnaderna i incidens beror på vilka populationer som studerats och vilka diagnostiska kriterier som använts. Om den epileptiska naturen hos anfallsmisstänkta kramper verifierats med EEG blir incidensen i regel lägre än om EEG inte använts. I vissa neonatala riskpopulationer kan anfallsincidensen vara så hög som 20 procent om man använder EEG-övervakning [3-5]. Generellt gäller att de tillstånd som medför neonatala anfall är associerade med hög mortalitet och risk för neurologiska skador [6].

Klinisk diagnostik

Klinisk diagnostik av neonatala anfall kan vara svår på grund av de nyföddas omogna motorik och då durationen av neonatala anfall ofta är kortvarig [7-10]. Mizrahi och Kellaway registrerade EEG samtidigt som de videofilmade nyfödda barn (video-EEG) och kunde visa att omkring två tredjedelar av de kliniskt misstänkta kramptillbudena inte hade motsvarande anfallsaktivitet i EEG [7]. Bland annat med utgångspunkt från denna studie klassificerade Volpe de kliniska anfallsmanifestationerna i relation till hur vanligt det är att de representeras av epileptisk anfallsaktivitet, se Tabell I [9].

Sömnmyoklonier är vanliga fenomen hos nyfödda barn och kan vara förvillade lika kliniska anfall [10]. Kliniska anfall kan också vara svåra att upptäcka då symptomen ofta är diffusa och subtila, till exempel apnéer. Om kliniskt misstänkta anfall åtföljs av autonoma fenomen (påverkan på syresättning och blodtryck, apnéer etc) är sannolikheten högre att de representerar epileptisk anfallsaktivitet. Ett praktiskt sätt att försöka skilja till exempel sömnmyoklonier från motoriska fenomen vid epileptiska anfall är att försiktigt hålla en hand på en ryckande extremitet – om ryckningarna fortsätter är sannolikheten större att det rör sig om epileptiskt utlösta kramper, om ryckningarna däremot upphör är det oftare andra motoriska fenomen. Vid administrering av antiepileptisk behandling hos nyfödda är det vanligt att de kliniska anfallsmanifestationerna går i regress, eller blir fragmentariska och svåridentifierade, medan den elektrografiska anfallsaktiviteten fortsätter. Subklinisk anfallsaktivitet är också den vanligaste anfallsmanifestationen hos nyfödda barn och re-

SAMMANFATTAT

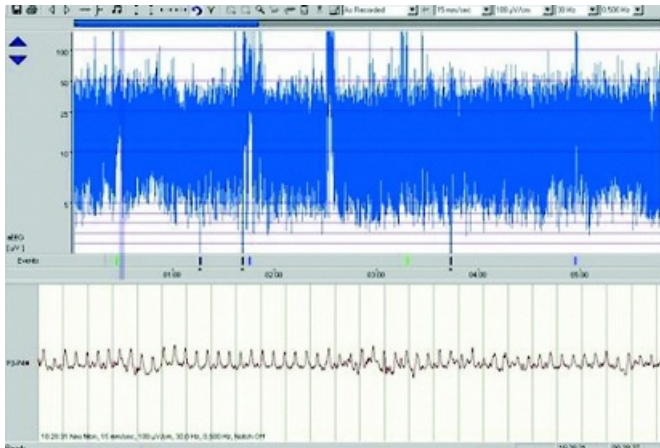
Inom Barnläkarförbundets neonatalsektion arbetar flera arbetsgrupper fram förslag till nationella riktlinjer och vårdprogram, bland annat för neonatala anfall, infektioner, hypoglykemi och hyperbilirubinemi.

Neonatala anfall är vanligen symtomatiska och debuterar oftast inom de tre första lev-

nadsdygnet.

Diagnostiken kan vara svår, då subkliniska anfall är vanliga och då motoriska manifestationer kan vara subtila och ospecifika.

Den antiepileptiska behandlingen styrs framför allt av lokala terapitraditioner, då evidensbaserad behandling till stor del saknas.



Figur 1. Sex timmar lång registrering med amplitudintegrerat EEG från ett fullgånget barn som hjärtopererats. Bakgrundsaktiviteten i aEEG är lätt diskontinuerlig med amplituder mellan 5 och 50 μ V, barnet är respiratorbehandlat och sederat. Under registreringen ses tre korta, subkliniska anfall som övergående lyft i baslinjen. Tjugofem sekunder rå-EEG från det första anfallet (skuggad vertikal linje) ses nederst i registreringen.

presenterar upp till 80 procent av all anfallsaktivitet [11]. Subklinisk anfallsaktivitet är troligen något vanligare hos prematura barn, annars skiljer sig inte de kliniska anfallsmanifestationerna åt mellan prematura och fullgångna barn [12].

Etiologi till neonatala anfall

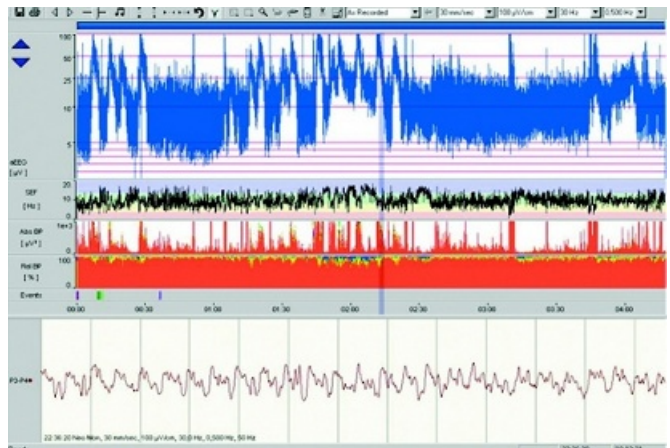
De flesta neonatala anfall är reaktiva, det vill säga de är utlösta av en störning såsom till exempel hypoxi, ischemi, »asfyxi«, hypoglykemi och infektioner. Av denna anledning är neonatala anfall vanligast förekommande under de första levnadsdgnen.

Mekanismerna för neonatala anfall varierar beroende på de bakomliggande orsakerna. Bristande substrattillförsel vid hypoxi – ischemi, hypoglykemi och metabola sjukdomar leder till att energikrävande cellulära processer inte kan fortsätta och att cellmembranens integritet inte kan upprätthållas. Synaptiskt återupptag av till exempel excitatoriska aminosyror som glutamat och aspartat försämras, vilket kan bidra till fortsatt anfallsaktivitet och ge neurotoxiska effekter. Pyridoxinberoende anfall, som orsakas av störningar i GABA-metabolismen, är sannolikt mer vanligt förekommande än vad som diagnostiseras [13]. Biotinidasbrist medför ofta epileptiska anfall under det första levnadsåret och ibland även under neonatalperioden.

Neonatala stroke, företrädesvis i arteria cerebri media, är vanligare än vad man tidigare trott och förekommer hos cirka 1 av 3 000 – 4 000 födda. De resulterar ofta i fokala anfall hos ett i övrigt välmående barn. Genesen varierar och inkluderar bland annat defekter i koagulationssystemet, placentära embolier, infektioner och svår kärlspasm på basen av maternellt missbruk [14]. Ett fåtal neonatala anfall orsakas av missbildningar eller specifika epileptiska syndrom, till exempel benigna familjära neonatala anfall, som man nu vet är orsakade av en mutation på kromosom 20 [15]. De så kallade femtedagskramperna, som tidigare ansågs som relativt vanliga och som troligen var orsakade av hypokalcemi, är nuförtiden sällsynta. Omkring 65 – 75 procent av prematura barn som utvecklar periventriculär blödning eller ischemi utvecklar epileptisk anfallsaktivitet, som ofta är subklinisk eller endast har subtila motoriska manifestationer [16, 17].

Patofysiologi

Epileptisk anfallsaktivitet består av en synkroniserad elektrisk urladdning, en samtidig depolarisering av neuronal akti-



Figur 2. Fullgånget barn med infarkt i arteria cerebri media och upprepade kliniska anfall motsvarande »sågtandsmönstret« i aEEG på den sex timmar långa registreringen. Här visas även andra EEG-trender (spectral edge frequency, absolut och relativ bandpower), dessa detekterar dock inte anfallsmönstret lika tydligt som aEEG:t överst. Längst ned ses 13 sekunder rå-EEG med anfallsaktivitet, motsvarande den skuggade vertikala linjen i registreringen.

vet inom ett visst område. De bakomliggande mekanismerna till detta är ofullständigt kända. Hos äldre individer kan man ofta lokalisera ett område där anfallsaktivitet utlöses, hos nyfödda barn är det dock betydligt vanligare att anfallsaktivitet är multifokal. Vid neonatal stroke, orsakad av till exempel infarkt i arteria cerebri medias utbredningsområde, är dock anfallsaktiviteten vanligen mer fokal och lokaliserad till det drabbade området. Epileptisk anfallsaktivitet är en energikrävande process, och den kan därmed bidra till att förvärra en skada i en situation med bristande substrattillförsel. Muskelaktivitet som utlöses av anfallsaktivitet är också energikrävande processer. Vidare kan apnéer och hypoventilation leda till hypoxi och ytterligare cerebral energibrist. Även subtila kramper och subklinisk anfallsaktivitet kan påverka nyfödda barn med förändringar i blodtryck, cerebralt blodflöde och cerebral energimetabolism [18-21]. Den friska, omogna hjärnan anses som relativt resistent mot epileptisk anfallsaktivitet. Experimentellt inducerade epileptiska anfall medför ofta skador på adulta hjärnor medan nyfödda individers hjärnor inte får några synliga skador [22, 23]. Dock har man vid långtidsförsök funnit sämre hjärntillväxt och beteendeförändringar hos djur som utsatts för experimentella neonatala anfall [24-27]. En relativt nyligen publicerad studie undersökte effekter av anfallsaktivitet i en experimentell modell med

TABELL I. Volpes klassifikation av neonatala anfall och relation till EEG [9]

| Klinisk anfallsmanifestation | Motsvarande anfallsaktivitet i EEG | |
|------------------------------|------------------------------------|----------|
| | Vanligt | Ovanligt |
| Subtil | + | |
| Klonisk | | |
| Fokal | + | |
| Multifokal | + | |
| Tonisk | | |
| Fokal | + | |
| Generaliserad | | + |
| Myoklonisk | | |
| Fokal, multifokal | | + |
| Generaliserad | + | |

neonatal hjärnskada och fann att obehandlad anfallsaktivitet förvärrade hjärnskadan [28].

Strategier för antiepileptisk behandling

Nyfödda barn med misstänkta kramper eller anfall kräver omedelbar bedömning och ställningstagande till behandling. Utredningen av bakomliggande orsak är i regel riktad och beroende av barnets gestationsålder och eventuell perinatal problematik. Vanliga undersökningar inkluderar akut bestämning av hemoglobin, blodgaser, glukos, elektrolyter, olika typer av infektionsmarkörer och lumbalpunktion med analys av likvor. I regel behövs även undersökning av cerebral morfologi. Ultraljudsundersökning av hjärnan kan snabbt genomföras på neonatalavdelningen, dock kan endast de centrala delarna av hjärnan visualiseras, och undersökningen bör därför oftast kompletteras med magnetkameraundersökning eller datortomografi. Vidare diagnostik, till exempel utredning av misstänkt metabol sjukdom, individualiseras. För monitorering av behandlingseffekt är kontinuerlig övervakning av EEG, till exempel med hjälp av amplitudintegrerat EEG (aEEG) av synnerligen stort värde, även om man måste vara medveten om att trendövervakning med ett reducerat antal elektroder medför risk för att all anfallsaktivitet inte detekteras [29].

Antiepileptisk behandling av nyfödda grundar sig mycket på traditioner och äldre studier, det finns endast ett fåtal randomiserade studier publicerade. Fenobarbital är förstahandsval på de flesta neonatalavdelningar i västvärlden. Laddningsdosen är 20 (- 40) mg/kg intravenöst. Efter den lägre laddningsdosen ges i regel en underhållsdos om 3 - 5 mg/kg/dygn (intravenöst eller peroralt). Nyfödda barn har lång halveringstid och serumkoncentrationen bör följas [30]. Effekten av fenobarbital har länge ifrågasatts, men det finns endast ett fåtal publikationer som utvärderat effekt på anfallsaktivitet i EEG hos nyfödda. En av de få randomiserade studier som utvärderat effekten av en laddningsdos fenobarbital i relation till EEG-respons fann att fenobarbital var effektivt endast i 45 procent av fallen [31].

Diazepam ges ofta vid akuta kramptillbud, det har en relativt god men kortvarig effekt. Den intravenösa dosen är i regel 0,1 - 0,5 mg/kg. Stor försiktighet anbefalls vid administrering till prematura barn, som kan reagera med apné och arteriell hypotension.

Nordeuropeisk tradition

Valet av andrahandsmedel varierar, i stora delar av Europa och i den angloamerikanska delen av världen används vanligen fenytoin. I Skandinavien och Nordeuropa används även lidokain och midazolam. Midazolam är en kortverkande bensodiazepin som används allmänt inom intensivvård, ibland även inom neonatal intensivvård för sedering av patienter. Midazolam verkar genom ökad GABA-transmission via specifika bensodiazepinreceptorer. Hos prematura barn kan midazolam ge blodtryckssänkning, och det finns även ett par rapporter om misstänkta kramper. GABA-receptorn förändras under utvecklingen från att vara excitorisk till att bli inhibitorisk, vilket skulle kunna förklara dessa paradoxala bieffekter hos de prematura barnen. Midazolam har också använts, med rapporterat god antiepileptisk effekt, i ett par mindre icke-randomiserade studier

av nyfödda barn [32, 33]. De doser som använts är intravenös laddningsdos 0,05 - 0,1 mg/kg följt av kontinuerlig infusion (0,025 - 0,4 mg/kg/timme). I en mindre, randomiserad studie jämfördes effekt av lidokain och midazolam hos nyfödda som fått fenobarbital men hade fortsatt anfallsaktivitet. Möjligen var lidokain mer effektivt men skillnaden var inte statistiskt signifikant [34].

Nedtrappning av lidokain

Lidokain används ofta i Skandinavien för behandling av status epilepticus. Det används också till nyfödda barn, och i en studie som använde så kallad enkanalig amplitudintegrerad EEG-övervakning (aEEG) fann vi att 90 procent av barnen svarade på en intravenös laddningsdos (2 mg/kg) efterföljt av infusion (4 - 6 mg/kg/timme) [35]. Alla barnen hade tidigare fått fenemal och/eller diazepam. Problemet med lidokain är att det i höga doser är prokonvulsivt och att det vid längre behandling finns en risk för ackumulering av prokonvulsiva metaboliter som vid utsättning kan leda till nya anfall [36]. Av denna anledning bör man begränsa behandlingstiden till 48 timmar och redan inom ett par timmar påbörja nedtrappning av lidokain. Andra bieffekter av lidokain är hjärtarytmi och blodtrycksfall [37]. Vår erfarenhet är att samtidig behandling med fenytoin ökar denna risk varför man bör vara försiktig med denna kombination.

Effekten på elektrografisk anfallsaktivitet av en laddningsdos fenytoin är jämförbar med effekten av fenobarbital, det vill säga anfallskontroll uppnås även här hos cirka 45 procent av de nyfödda barnen [31]. Om man kombinerar fenobarbital med fenytoin uppnår man anfallskontroll hos cirka 60 procent [31]. Vanligen rekommenderas en intravenös laddningsdos av fenytoin på 15 - 20 mg/kg, vilket ges långsamt och under EKG-övervakning. I Sverige finns dock för närvarande ingen intravenös beredning av fenytoin.

Hos äldre patienter har man alltmer, på grund av gynnsammare biverkningsprofil (bland annat lägre pH och mindre kärletande effekt), gått över till prekursorer fosfenytoin. Efter administrering metaboliseras fosfenytoin till fenytoin. Fosfenytoin administreras som fenytoinnatriumekvivalenter (FE), laddningsdos enligt Fass till barn (från fem år, respektive från 20 kg) vid status epilepticus är 15 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FE)/kg givet som intravenös infusion med maximal hastighet 2 - 3 FE/kg/min. Det finns endast begränsad dokumentation som gäller behandling med fosfenytoin till nyfödda barn, och det är därför svårt att ge en bestämd rekommendation (om behandling med fosfenytoin) [38, 39]. Detta påtalades redan 2003 både för Läkeemedelsverket och för tillverkaren av neonatalsektionens arbetsgrupp. Därefter har bland annat ett dödsfall inträffat på grund av feldosering av fosfenytoin. Då fenytoin inte finns tillgängligt har vi använt fosfenytoin till ett begränsat antal nyfödda barn med ovanstående dosering, och vårt intryck är att effekten är jämförbar med fenytoin. Behandling med fosfenytoin bör dock ske i samråd med barnneurologisk expertis. Pyridoxin (vitamin B6) bör alltid ges vid svärbe-

FAKTA 1. Problem vid diagnostik av neonatala anfall

- Anfallen har ofta kort duration
- Omogen motorik kan likna anfall utan att ha epileptisk bakgrund
- De flesta neonatala anfall är subkliniska eller har endast subtila symtom

FAKTA 2. Principer för behandling av neonatala anfall

- Akut bedömning och ställningstagande till behandling och utredning av etiologi
- Behandla kliniska anfall
- Behandla upprepade subkliniska anfall (använd EEG-övervakning för diagnostik och utvärdering av behandling)
- Neonatala anfall är oftast reaktiva - de flesta barn behöver endast kortvarig behandling
- Antiepileptisk profylaxbehandling vid:
 - Återkommande, svårbehandlade anfall
 - Kvarstående epileptiform aktivitet i EEG

FAKTA 3. Förslag till akut behandling av neonatala anfall

1:a hand:

Akut eventuellt diazepam 0,1 – 0,5 mg/kg intravenöst (iv) eller rektalt.

- Fenobarbital laddningsdos 20 mg/kg långsamt iv, underhåll 3 – 5 mg/kg/dygn.

2:a hand:

Om effekten av fenobarbital är otillräcklig kan midazolam, lidokain eller fosfenytoin ges:

- Midazolamdosering: eventuellt bolusinjektion 0,1 – 0,3 (– 0,5) mg/kg iv, infusion 0,01 – 0,4 mg/kg/timme iv.
- Lidokaindosering: laddningsdos 2 mg/kg långsamt iv med EKG-övervakning, infusion 4 – 6 mg/kg/tim iv (bör trappas ut inom 48 timmar).
- Fosfenytoindosering: laddningsdos 15 – 20 mg fenytoin-ekvivalenter (FE)/kg långsamt intravenöst (iv) med EKG-övervakning (injektionshastighet 1 (– 3) mg FE/kg/min). Underhållsbehandling FE 5 – 10

mg/kg/dygn iv delat på 2 – 3 doser, eller fenytoin 5 – 10 mg/kg/dygn peroralt delat på 2 – 3 doser.

3:e hand:

- Om otillräcklig effekt av fenobarbital + midazolam kan lidokain eller fosfenytoin ges.
- Om otillräcklig effekt av fenobarbital + lidokain kan midazolam ges.
- Om otillräcklig effekt av fenobarbital + fosfenytoin kan midazolam ges.
- OBS! Kombinationen fosfenytoin och lidokain bör undvikas då den kan ge hjärtarytmi och blodtrycksfall.
- OBS! Försiktighet anbefalls vid dosering av samtliga ovanstående läkemedel till prematurfödda barn då dessa läkemedel kan ge blodtrycksfall. Det finns även rapporter om att midazolam kan ge anfallsliknande ryckningar.

handlade kramptillstånd hos nyfödda barn. Dosen är 100 mg intravenöst, och det bör ges på neonatalavdelningen under pågående EEG-registrering eller EEG-övervakning [13, 40]. Enstaka barn med pyridoxinberoende anfall kan reagera med apné och uttalad muskulär hypotonus då pyridoxin ges, varför det bör finnas beredskap för assisterad ventilation. Pyridoxinberoende anfall är ovanliga men tillräckligt underdiagnostiserade [13].

Behandlingstid

Tidigare gavs långvarig profylaktisk behandling under flera månader till de flesta nyfödda som haft neonatala anfall. Vår erfarenhet är att detta inte är nödvändigt och att kortare behandling, oftast bara ett par dagar, kan användas i de flesta fall [41].

Faktorer som är relaterade till framgångsrikt utsättande av

behandling är normalisering av EEG och neurologi. Hos barn som haft återkommande eller svårbehandlade anfall och som har kvarstående epilepsiliknande aktivitet i EEG kan längre behandlingstid övervägas. Om antiepileptika utsätts bör både klinisk kontroll och EEG-kontroll ske med täta intervall (1 – 2 veckor). Det är inte känt om behandling av subklinisk anfallsaktivitet påverkar risken för att utveckla epilepsi, men två studier som använt aEEG och även behandlat subkliniska anfall indikerar att så kan vara fallet [41, 42]. Båda studierna hade lägre risk för postnatal epilepsi än jämförbara studier [43].

Prognos

Nyfödda barn som haft anfall har en ökad mortalitet och ökad risk för att utveckla epilepsi och neurologiska handikapp. Prognosen i det individuella fallet är dock beroende av orsaken till kramperna [44]. Den allmänna bakgrundsaktiviteten i ett tidigt registrerat EEG (första två levnadsdygnen) hos fullgångna barn har i regel starkt prediktivt värde. Normal bakgrundsaktivitet är prediktivt för »god« prognos, vid bedömningen måste hänsyn tas till eventuell föregående medicinering.

Sammanfattning

Kramper och epileptisk anfallsaktivitet är relativt vanligt hos sjuka nyfödda barn. De flesta nyfödda som utvecklar epileptisk anfallsaktivitet har både kliniska kramper och subkliniska anfall. Den medicinska behandlingen av neonatala anfall karakteriseras av lokalt utvecklade behandlingstraditioner och brist på vetenskaplig dokumentation [45]. Inga experimentella modeller har helt lyckats efterlikna de speciella förhållanden som råder under neonatalperioden, vilket bidrar till svårigheter att ge vetenskapligt baserade rekommendationer för behandling. När neonatala anfall diagnostiserats bör barnen ha kontinuerlig EEG-övervakning för utvärdering av antiepileptisk behandling. Ett fåtal kliniska och experimentella studier visar att subkliniska anfall är associerade med hemodynamiska och energikrävande processer, därför rekommenderas behandling vid återkommande subkliniska anfall. Den antiepileptiska behandlingen kan i de flesta fall sättas ut inom ett par dagar. Barn som behöver profylaktisk antiepileptisk behandling bör omhändertas i samråd med barnneurologisk expertis.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Connell J, Oozeer R, de Vries L, Dubowitz LM, Dubowitz V. Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. *Arch Dis Child.* 1989;64(4):452-8.
- Clancy RR, Sharif U, Ichord R, Spray TL, Nicolson S, Tabbutt S, et al. Electrographic seizures after infant heart surgery. *Epilepsia.* 2005;46(1):84-90.
- McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology.* 2000;55(4):506-13.
- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987;37(12):1837-44.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. 178-214.
- Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia.* 1988;29(3):256-61.
- Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(6):416-20.
- Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in human epilepsy. *Science.* 1998;279(5349):403-6.
- Borch K, Pryds O, Holm S, Lou H, Greisen G. Regional cerebral blood flow during seizures in neonates. *J Pediatr.* 1998;132(3 Pt1):431-5.
- Fernandes MJ, Dube C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A. Correlation between hypermetabolism and neuronal damage during status epilepticus induced lithium and pilocarpine in immature and adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19(2):195-209.
- Holmes GL, Gairsa JL, Chevassus-Au-Louis N, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol.* 1998;44(6):845-57.
- Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 2001;50(4):445-54.
- Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999;341(7):485-9.
- Castro Conde JR, Hernandez Borges AA, Domenech Martinez E, Gonzales Campo C, Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology.* 2005;64(5):876-9.
- Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology.* 2004;62(3):486-8.
- Hellström-Westas L, Westgren U, Rosén I, Svenningsen NW. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. I. Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring. *Acta Paediatr.* 1988;77(1):79-84.
- Takeoka M, Krishnamoorthy KS, Soman TB, Caviness VE Jr. Fosphenytoin in infants. *J Child Neurol.* 1998;13(11):537-40.
- Hellström-Westas L, Blennow G, Lindroth M, Rosén I, Svenningsen NW. Low risk of seizure recurrence after early withdrawal of antiepileptic treatment in the neonatal period. *Arch Dis Child.* 1995;72(2):F97-F101.
- Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2005;32(4):241-7.
- Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD004218.